



REC'D 12 JAN 2004	
WIPO	PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N. PI2003 A 000005

PCT/EP03/12346

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

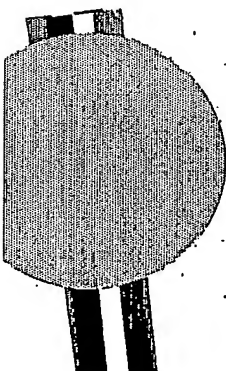


Roma, 11 26 NOV. 2003

per IL DIRIGENTE
Paola Giuliano

Dr.ssa Paola Giuliano

BEST AVAILABLE COPY



NUMERO DOMANDA **PI2003A000005**

REG. A

DATA DI DEPOSITO **14.01.2003**

DATA DI RILASCIO

NUMERO BREVETTO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione **Chiarelli Piero**Residenza **San Giuliano Terme (Pi) - Via Cantani N.1/B**

B. TITOLO

**MATERIALE PER RILASCIO DI FARMACI IN CEROTTI PER IL DERMA E LE MUCOSE,
E PER IL RIVESTIMENTO DI DISPOSITIVI MEDICI**

Classe proposta (sei/ci/eci)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Un dispositivo in forma di cuscinetto o pellicola, costituito da un materiale polimerico biocompatibile, elastico, dalla struttura e proprietà innovative per il rilascio di sostanze e farmaci attraverso il sistema pelle-derma, attraverso le mucose (gengivali, nasali, etc.) oppure alla superficie di dispositivi medicinali, ad esempio ma non esclusivamente, cateteri. Il rilascio del farmaco o sostanza di interesse, può essere sia locale che sistemico.



M. DISEGNO



DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE INDUSTRIALE DAL
TITOLO: "Materiale per rilascio di farmaci in cerotti
per il derma e le mucose, e per il rivestimento di
dispositivi medici"

PRESENTATO DA:

PIERO CHIARELLI

San Giuliano Terme (Pi)

Il progresso delle conoscenze in campo medico e farmacologico di questi ultimi anni ha portato ad eccellenti soluzioni per molteplici patologie. In molti casi però gli effetti collaterali all'assunzione del farmaco, compresi quelli estetici sono insostenibili per il paziente. Inoltre, a volte, le modalità di somministrazione sono difficoltose o poco efficienti.

Uno dei principali motivi di ridotta efficacia è la modalità di somministrazione del farmaco che avviene in un ristretto arco temporale con un picco elevato di concentrazione sistemica. In realtà dosi basse e continue nel tempo si sono dimostrate molto efficaci e meglio tollerate; ancora migliore risulta, quando applicabile, la somministrazione continua e locale di un farmaco per il suo ridotto o nullo impatto sistemico.

Uno degli scopi della presente invenzione è quello di fornire un mezzo efficace ed adeguato per il




Chiarelli

rilascio di sostanze e farmaci attraverso il sistema pelle-derma o attraverso le mucose (gengivali, nasali, etc.) sia locale che sistemico , utilizzando materiali particolarmente adatti a questo scopo.

Quasi tutte le parti del corpo umano sono costituite da materiali cosiddetti bifasici, tra questi si possono annoverare i tessuti molli biologici costituiti da due fasi: una matrice solida ed elastica che permette di mantenere una forma propria, ed una parte liquida che riempie i pori all'interno di tale matrice e che è preposta alle attività di trasporto e diffusione delle sostanze necessarie ai sistemi biologici. Nei tessuti biologici il rapporto in peso tra fluido contenuto e matrice solida può arrivare fino a valori superiori a 9.

I tessuti naturali, quali la cartilagine, il derma, gli endoteli, i tendini, ecc. sono a tutti gli effetti materiali bifasici. In questa classe di materiali possono essere compresi, fin'anche, la materia grigia del cervello, i cromosomi e i vari organuli di una cellula.

Ad esempio, nel caso del derma la matrice solida è costituita da proteine fibrose che sono a loro volta circondate da un polisaccaride di base, amorfo e con numerosi gruppi ionizzabili. Nel caso della cartilagine

 Piero Chivelli

la matrice è costituita da collagene e proteoglicani.

Le rivendicazioni in calce alla presente descrizione definiscono l'invenzione.

In particolare la protesi secondo l'invenzione prevede l'impiego di una matrice elastica e porosa, che internamente contiene un fluido che svolge un'azione ammortizzante e lubrificante alla superficie di contatto con i tessuti biologici con cui viene in contatto (pelle, derma, mucose, epiteli, endoteli etc.). Essa, inoltre, grazie alla sua porosità, risulta permeabile a ioni e molecole favorendo, in questo modo, il mantenimento degli scambi fisiologici e dell'ossigenazione dei tessuti con cui viene a contatto, che altrimenti potrebbero andare incontro a processi infiammatori, fibrosi e, persino, necrosi. Un tale materiale, grazie alla similarità strutturale con i tessuti biologici, realizza un'interazione ottimale con essi.

I materiali utilizzati secondo l'invenzione, oltre a godere di una elevatissima biocompatibilità, posseggono proprietà meccaniche replicanti quelle dei tessuti molli biologici, le quali permettono di ottenere risultati assolutamente impensabili per mezzo dei materiali convenzionali.

A scopo esemplificativo viene fornito un esempio



F. Chivrelli

PI 2003 A 000005

con tre varianti del procedimento per produrre tali materiali bifasici.

Idrogele descritto in EP-A-0 058 497, ad esempio ma non esclusivamente, Alcol polivinilico (PVA) (di peso molecolare preferibilmente ma non esclusivamente tra 500.000 e 10.000) viene disciolto in acqua, preferibilmente ma non esclusivamente ad una concentrazione del 10% in peso (ad esempio in una soluzione acquosa di PVA del peso complessivo di 100 g si avranno 10 g di PVA e 90 g di acqua). In questa soluzione si aggiunge - ma è possibile anche un procedimento che non lo preveda - acido ialuronico (preferibilmente ma non esclusivamente del peso molecolare tra 2.000.000 e 500 ad una concentrazione tra 0,5% e 20% in peso).

In questa soluzione si aggiunge - ma è possibile anche un procedimento che non lo preveda - una molecola organica od un polimero bioadesivo (in seguito indicato più semplicemente come adesivo), preferibilmente ma non esclusivamente: polimeri siliconici, poliisobutilene, polimeri acrilici, poliossietileni, Polycarbophil, Carbopol, idrossipropilmetilcellulosa, carbossimetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossietilcellulosa, gomma Guar, alginati; che conferiscono, al materiale finale, proprietà adesive.



Piero Anorelli

Nella soluzione ottenuta si può disciogliere un antisettico, un antibiotico come l'amoxicillina od appartenente alla classe delle rifamicine (preferibilmente ma non esclusivamente rifaximina) od un antinfiammatorio come il nimesulide, l'acido acetilsalicilico, la melatonina, neurotrasmettitori, neuro-ormoni, ormoni, enzimi, anticoagulanti, anestetici, antigeni, virus, vaccini, materiale genetico e preparati per il rilascio, attraverso la mucosa, di calcio ed altri sali minerali assieme a vitamine. Per rendere tale composto della consistenza d'impiego, esso viene sottoposto a cicli di riscaldamento e di raffreddamento (preferibilmente ma non esclusivamente in numero tra due e nove, preferibilmente ma non esclusivamente tra $+20^{\circ}\text{C}$ e -90°C). In alternativa, per rendere tale composto della consistenza d'impiego, si può agire producendo la reticolazione (legami chimico-fisici) delle molecole costituenti l'adesivo.

Il materiale, così ottenuto, può ospita al suo interno assieme al liquido interstiziale, il medicinale anche in cristalli che sciogliendosi viene ceduto gradualmente all'esterno. Questa caratteristica nel caso della rifaximina impedisce che essa si disperda, nell'ambiente circostante il sito d'applicazione (ad



Piero Chiarelli

esempio cavo orale, naso, pelle, etc.), producendo una fastidiosa ed antiestetica intensa colorazione rossa che, a tutt'oggi, rende impossibile il suo utilizzo commerciale, in quanto il paziente rifiuta il farmaco per motivi estetici.

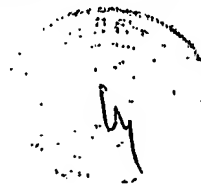
Facoltativamente, la protesi, se usata nel cavo orale, può contenere e rilasciare medicinali come ad esempio antibiotici in genere (preferibilmente ma non esclusivamente clorexidina e/o rifaximina), fluoro, calcio, idrossiapatite micronizzata, un antiacido come idrossido di sodio o bicarbonato sodico, etc. che possono aumentare l'azione protettiva nei riguardi della gengiva ed essere di beneficio per il dente e per il periodonto.

Nel seguito il trovato è meglio descritto per mezzo di disegni che mostrano una pratica esemplificazione non limitativa del trovato stesso.

La Fig. 1 mostra una schematizzazione del dispositivo in forma di cuscinetto o pellicola; la

Fig. 2 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I - I di figura 1, nel caso in cui l'adesivo 2 è mescolato omogeneamente all'interno del materiale polimerico 1; la

Fig. 3 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I - I di figura 1, nel caso in cui l'adesivo



by Piero Ambrelli

nastriforme 3 è applicato alla superficie esterna del materiale polimerico; la

Fig. 4 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I - I di figura 1, nel caso in cui un nastro biadesivo 4 è applicato alla superficie interna del materiale polimerico; la

Fig. 5 mostra una schematizzazione di un materiale bifasico biologico composto da proteoglicani 5, collagene 6, acido ialuronico 7 e acqua che riempie i pori 8; la

Fig. 6 mostra una schematizzazione di un materiale polimerico bifasico sintetico composto da: polimero 9, acqua 10 che riempie i pori 11 e trasporta i nutrienti 12.

Una modalità di applicazione del materiale secondo l'invenzione, può avvenire mediante una sua semplice pressione sulla superficie di interesse cui si fissa grazie all'adesivo 2 contenuto in esso (figura 2), che ne garantisce la stabilità della sede e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso. Alternativamente, la protesi può essere posta a diretto contatto con la mucosa o la pelle (figura 2), e l'elemento adesivo 3 può essere sovrapposto al materiale e sporgente oltre lo stesso per aderire alla superficie della mucosa o della pelle limitrofa e

Piero Chivelli

garantire al trovato la stabilità della sede. Ulteriori modalità di applicazione del materiale secondo l'invenzione possono avvenire mediante l'impiego di un elemento nastriforme biadesivo 4 frapposto tra la mucosa (figura 4), o la pelle, ed il materiale stesso.

L'applicazione non richiede alcun precedente rilievo della morfologia della sede, poiché l'elasticità del materiale e dell'elemento adesivo consentono la perfetta adattabilità a qualsiasi collocazione.

Un ulteriore possibile utilizzo del materiale, secondo l'invenzione, può avvenire se depositato sulla superficie di un dispositivo medico quale, ad esempio ma non esclusivamente, un catetere, sia come cuscinetto ammortizzante, sia come dispositivo per il rilascio continuato di un antibiotico (quale ad esempio ma non esclusivamente la rifaximina), di un antinfiammatorio (quale ad esempio ma non esclusivamente il nimesulide), di un antidolorifico e/o di un anestetico e/o di un anticoagulante.

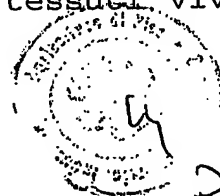


Piero Chivelli

RIVENDICAZIONI

1. Un materiale o dispositivo caratterizzato dal fatto di essere costituito da un idrogele elastico a base di alcool polivinilico e/o acido ialuronico e/o un polimero adesivo, secondo il procedimento descritto a pagina 4 del presente brevetto, permeato da un fluido interno per il rilascio graduale e continuato di sostanze e/o farmaci attraverso il sistema pelle-derma, le mucose, gli epiteli, gli endoteli ed i tessuti connettivi; e per una migliore azione ammortizzante e lubrificante alle superfici dei tessuti viventi con cui è in contatto.

2. Un materiale o dispositivo caratterizzato dal fatto di essere costituito da un idrogele elastico a base di alcool polivinilico e/o acido ialuronico e/o un polimero adesivo, secondo il procedimento descritto a pagina 4 del presente brevetto, permeato da un fluido interno, sia per il rilascio graduale e continuato di sostanze e/o farmaci (preferibilmente ma non esclusivamente antibiotici e/o antinfiammatori e/o anestetici e/o cortisonici e/o anticoagulanti) alla superficie di dispositivi medici, sia per una azione ammortizzante e lubrificante alle superfici dei tessuti viventi con cui è in contatto.




Piero Chivrelli

3. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di essere permeabile a ioni e molecole per il mantenimento degli scambi fisiologici e dell'ossigenazione dei tessuti biologici con cui è in contatto.

4. Un materiale o dispositivo caratterizzato dal fatto di essere costituito da un idrogele elastico a base di alcool polivinilico e/o acido ialuronico e/o un polimero adesivo, secondo il procedimento descritto a pagina 4 del presente brevetto, permeato da un fluido interno, sia per il rilascio graduale e continuato di sostanze e/o farmaci (preferibilmente ma non esclusivamente antibiotici e/o antinfiammatori e/o anestetici e/o cortisonici e/o anticoagulanti) alla superficie di cateteri medici, sia per una azione da cuscinetto ammortizzante e lubrificante nei riguardi delle superfici dei tessuti viventi con cui viene in contatto.

5. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di poter essere depositato in uno strato sulla superficie esterna di un catetere.

6. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, contenente sia

 Piero Chivrelli

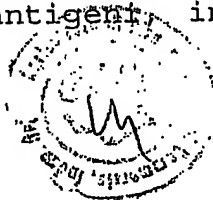
medicinale in soluzione nel liquido interstiziale, sia medicinale in cristalli che possono progressivamente disciogliersi attuando una cessione graduale dello stesso senza disperdersi nell'ambiente circostante.

7. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto di contenere uno od un insieme di antibiotici.

8. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, contenente rifaximina che, disciogliendo progressivamente la stessa, ne attua una cessione graduale senza disperderla nell'ambiente circostante e senza creare quell'intensa colorazione rossa antiestetica, attualmente rifiutata dai pazienti.

9. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto di contenere antibiotici quali: la amoxcillina e/o streptomycin e/o penicillina.

10. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto di contenere uno od un insieme di neuro-stimolatori o neuro-regolatori e/o neuro-trasmettitori e/o neuro-ormoni e/o ormoni e/o enzimi e/o materiale genetico e/o antigeni, incluso virus,



Piero Chubbelli

e/o vaccini.

11. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto di contenere un enzima, preferibilmente ma non esclusivamente benserazide e/o carbidopa, inibitore della decarbossilasi.

12. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto di contenere serotonina e/o nicotina.

13. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto di contenere dopamina e/o apomorfina e/o levodopa e/o pergolide mesilato e/o bromocriptina e/o ropinirolo e/o pramipexolo e/o melatonina e/o glutatione e/o n-acetil-cisteina.

14. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di contenere uno od un insieme di farmaci o sostanze antinfiammatorie e/o antisettiche.

15. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di contenere farmaci o sostanze quali il parmesulide e/o acido acetilsalicilico e/o clorexidina.

16. Un materiale o dispositivo come da una almeno



Piero Anorelli

delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di contenere uno od un insieme di sali minerali e/o vitamine.

17. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di contenere sali minerali di fluoro (preferibilmente ma non esclusivamente monofluorurofosfato di sodio e/o fluoruro sodico) e/o di calcio e/o di magnesio e/o vitamine.

18. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di contenere uno od un insieme di sostanze antiacido.

19. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di contenere idrossido di sodio e/o bicarbonato di sodio.

20. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di contenere un adesivo (figura 2) ed essere applicabile mediante pressione sulla superficie di interesse per garantirne la stabilità della sede e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

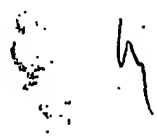
21. Un materiale o dispositivo come da una almeno

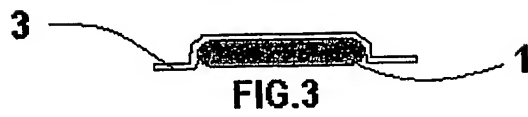
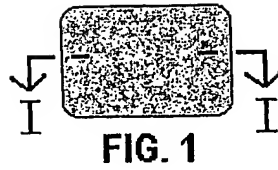
U. Reno Chivrelli

delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di essere applicato mediante un elemento adesivo parzialmente sovrapposto al dispositivo e parzialmente sporgente oltre esso per aderire sulla superficie limitrofa alla zona di interesse (figura 3) per garantirne la stabilità della posizione e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

22. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di essere applicato mediante un elemento biadesivo frapposto tra il dispositivo, secondo l'invenzione, e la superficie di interesse (figura 4) per garantirne la stabilità della posizione e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

23. Un materiale o dispositivo come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di essere depositato sulla superficie esterna di un catetere per il rilascio di rifaximina; e di svolgere un'azione da cuscinetto ammortizzante e lubrificante nei confronti dei tessuti con cui viene in contatto.

 Piero Anzorelli



4
Piero Chivrelli

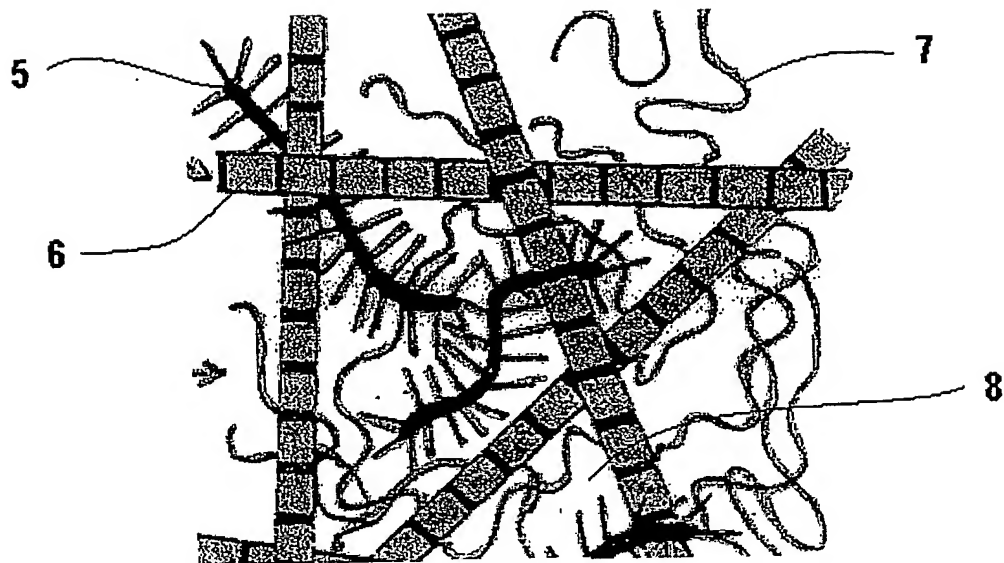
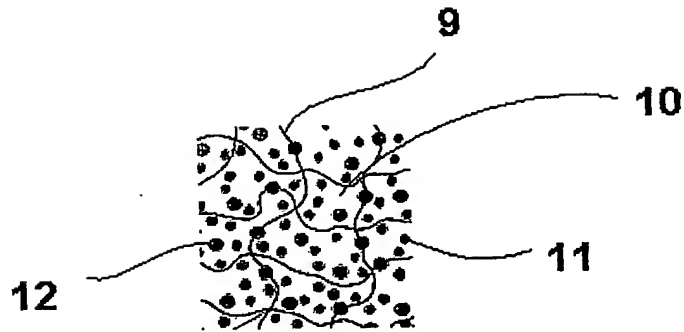


FIG.5



h. Piero Anvelli



Piero Chiuselli

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.